

Analisa Genotype dan Serotype Virus Hepatitis B Potensial sebagai Kandidat Sekuens Vaksin Hepatitis B secara Bioinformatika Berbasis Web

^{1,3}Vanny Narita, ¹Imam Rosyadi, ²Endang Ripmiatin

¹Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Al Azhar Indonesia, Kompleks Masjid Agung Al Azhar, Jakarta Selatan, 12110, Indonesia

²Program Studi Teknologi Informatika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Al Azhar Indonesia, Kompleks Masjid Agung Al Azhar, Jakarta Selatan, 12110, Indonesia

³Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi, Jl. MH Thamrin No. 8, Gedung II BPPT, Lantai 15, Jakarta Pusat, 13340

* Penulis untuk Korespondensi: vanny_narita@uai.ac.id

Abstrak - Virus hepatitis B sudah menjadi masalah kesehatan publik terbesar ketiga dari populasi dunia yang dibuktikan dengan hasil serological infeksi kronis yang terjadi. Saat ini terdapat 10 jenis *genotype* virus hepatitis B, dari A hingga J, dan 4 jenis *serotype* yaitu *adw*, *adr*, *ayw*, dan *ayr*. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan *genotype* dan *serotype* virus hepatitis B yang memiliki potensi sebagai kandidat vaksin hepatitis B. Salah satu metode yang efektif saat ini adalah bioinformatika, suatu multidisiplin ilmu biologi berbasis web yang dapat mengeksplorasi berbagai urutan dan melihat filogeni. Hasil penelitian menunjukkan bahwa data sekuens yang dapat menjadi kandidat untuk desain vaksin hepatitis B yaitu virus hepatitis B *genotype* B dengan *subgenotype* B3, *genotype* C dengan *subgenotype* C6 untuk lingkup Indonesia, sedangkan untuk lingkup dunia diperoleh potensi dari *serotype* Adw.

Abstrak - Hepatitis B virus has become the largest public health problem to three of the world's population as evidenced by the results of serological chronic infections that occur. In the world, there are 10 types of hepatitis B virus genotypes present, from A to J, and 4 types of serotype, *adw*, *adr*, *ayw*, and *ayr*. In connection with various genotype and serotype, genotype and serotype candidate required potential so that the sequence can be used as a vaccine candidate sequence of hepatitis B. One of the effective methods currently is a web-based bioinformatics that could explore a variety of sequence and see the phylogeny, nor the

annotations and predictions. Analysis of the sequence data predict can be candidate for the design of the hepatitis B vaccine hepatitis B virus genotype B with subgenotype B3, subgenotype C6 from genotype C with scope for Indonesia, while the scope of the world to obtain the potential of serotype *adw*.

Keywords - Hepatitis B, Bioinformatics, Genbank, Genotype, Serotype

I. PENDAHULUAN

Virus hepatitis B sudah menjadi masalah kesehatan publik terbesar ketiga dari populasi dunia yang dibuktikan dengan hasil serological infeksi kronis yang terjadi [1]. Hepatitis B menjadi masalah kesehatan dunia dengan lebih dari 350 juta orang terinfeksi kronis, beberapa di antaranya mengalami penyakit hati termasuk sirosis dan karsinoma [2]. Virus hepatitis B menjadi penyebab utama penyakit hati, termasuk di Asia [3].

Di dunia, saat ini terdapat 10 jenis *genotype* virus hepatitis B, dari A hingga H, ditambah dengan dua *genotype* I dan J dari Laos dan Jepang [3] dengan spesifikasi *subgenotype* yang telah diidentifikasi yaitu A ada 4 (A1-A4), B ada 8 (B1-B8), C ada 7 (C1, C2, C3, C4, C5, C6, dan C7), D ada 6 (D1-D6).

Terdapat sistem pengklasifikasian terbaru dengan sistem pembagian berdasar jenis HBsAg sebagai serologi utama, *adw*, *adr*, *ayw*, dan *ayr* [4]. Mulai

ditemukan adanya korelasi antara HBsAg (antigen determinan virus hepatitis B) dengan *genotype* virus hepatitis B. Secara umum, individu yang memiliki *genotype* A, B, F, G, atau H merupakan *subtype* adw, *genotype* C termasuk adr, *genotype* D dan E merupakan *subtype* ayw.

Pada penelitian ini akan melihat potensi *genotype* dan *serotype* virus hepatitis B di Indonesia dan dunia secara bioinformatika berbasis web. Multidisiplin ilmu antara Bioinformatika (Biologi dan Informatika) dan Imunologi menghasilkan Ilmu Immunoinformatika yang dapat membantu untuk mendesain vaksin secara lengkap atau utuh. Setelah vaksin berhasil didesain, maka diperlukan validasi untuk menentukan apakah vaksin tersebut memiliki sekuens dan struktur yang serupa dengan protein/peptida asli [5].

Desain yang digunakan adalah mengetahui bagian epitope dari virus. Tahapan untuk mengetahui daerah epitope yaitu memprediksikan daerah *conserved residues* (daerah urutan asam amino yang 100% ada pada setiap tipe VHB) virus hepatitis B, maka sekuens yang digunakan merupakan asam amino protein S VHB khusus isolasi di wilayah DKI Jakarta dengan nomor akses BAH84650.1. Kemudian memprediksi daerah *conserved residues* virus hepatitis B sebagai epitope dengan mempelajari dan mengkaji penelitian mengenai epitope virus hepatitis B. Jika data diprediksi tepat, maka selanjutnya dapat dilakukan eksperimen laboratorium.

II. TINJAUAN PUSTAKA

Virus hepatitis B secara mikrobiologi dikenal dengan taksonomi (10412) yaitu virus jenis *retro-transcribing viruses*, genus *orthohepadnavirus*, family *Hepadnaviridae*, yang termasuk kelompok grup VII (dsDNA-RT), spesies *Hepatitis-B-type viruses*. Virus dengan bentuk *genom circular* ini berukuran sekitar 3,2 kb, yang mengkode 7 protein. Protein tersebut yaitu protein P (*polymerase*), *Capsid protein* (C), *External core antigen* (c), *Large S protein* (S), pre-S1, pre-S2, dan protein X.

Setiap tujuh protein yang ada di dalam virus hepatitis B mempunyai fungsi spesifik masing-masing. Pertama, protein P (*polymerase*) dengan nama gen P, mempunyai panjang sekuens 834 asam amino, berfungsi untuk menjadi bagian multienzim yang mengubah genom RNA virus ke dsDNA dalam sitoplasma capsid virus. Kedua, *capsid*

protein (HBcAg), dengan nama gen c, mempunyai panjang sekuens 183 asam amino, berfungsi untuk mentransportasikan capsid sepanjang mikrotubulus ke nukleus. Ketiga, *external core protein* (HBeAg), nama gen C, panjang sekuens 212 AA, berfungsi meregulasi respon imun ke dalam *capsid* intraselular. Keempat, *Large S protein* (L-HBsAg), dengan nama gen S, panjang sekuens 389 asam amino, berfungsi dalam dua konformasi dari internal (Li-HBsAg) dan external (Le-HBsAg), konformasi internal berperan dalam pengaturan fungsi protein untuk morfogenesis virion dan mediasi kontak dengan nukleokapsid seperti protein matrix, sedangkan konformasi *external*, proteinnya akan menempelkan virus pada sel reseptor dan menginisiasi infeksi.

Adapun pada protein S ada tiga jenis, large S protein, kelima, medium S protein, dan keenam, small S protein. Ketujuh, protein X, nama gen X, panjang sekuens 154 asam amino, protein yang fungsional, dapat memodulasi jalur degradasi protein, apoptosis, transkripsi, transduksi sinyal, *progress* siklus sel, dan stabilitas genetik secara langsung atau tak langsung yang berinteraksi dengan faktor inang.

Bioinformatika merupakan cabang ilmu biologi yang mencakup penggunaan teknologi komputasi untuk pengumpulan, penyimpanan, analisis, interpretasi, penyebaran dan aplikasi data-data biologi molekuler. Perangkat utama Bioinformatika adalah *software* dan alamat-alamat website yang berfungsi sebagai database. Bioinformatika merupakan pengetahuan keterkaitan anatara analisa komputer dan data biologi. Suatu cakupan informasi yang tersimpan dalam bentuk kode genetik, hasil penelitian berbagai sumber, statistik pasien, dan literatur ilmiah [6].

Vaksinasi, riset imunologi molekuler, sebagai salah satu cabang dari biologi molekuler, telah berkembang pesat, telah juga dipatenkan dan hasil risetnya telah dipublikasi dalam banyak jurnal internasional *per-reviewed*. Pendekatan pengembangan vaksin menjadi dua bagian, yaitu metode konvensional, dan metode Bioinformatika. Metode konvensional mempunyai efek negatif lebih banyak dan butuh waktu yang sangat panjang untuk mengembangkannya.

Metode Bioinformatika, dalam pengembangannya dengan vaksin DNA yang dapat diolah dalam waktu lebih singkat. Hasil vaksin berbentuk rekombinan protein yang lebih aman dan efektif

karena berasal dari antigen protein yang teratur dari sistem imunitas [7].

Sesuai dengan tujuan penelitian ini yaitu untuk mendesain vaksin hepatitis B berbasis epitop, pada pengembangan vaksin protein/peptida, diperlukan pengetahuan mengenai sekuens asam amino (epitop) yang memang memiliki impotensi besar untuk mengenerasi respon imun. Untuk mendeteksi sekuens asam amino yang berfungsi sebagai epitop, maka diperlukan bantuan komputer.

Untuk menentukan sekuens DNA apa yang dapat digunakan sebagai vaksin, diperlukan bantuan komputer. Informasi yang diberikan oleh aplikasi Immunoinformatika, dapat membantu untuk mendesain vaksin secara lengkap atau utuh. Setelah vaksin berhasil didesain, maka diperlukan validasi untuk menentukan apakah vaksin tersebut memiliki sekuens dan struktur yang serupa dengan protein/peptida asli. Jika sudah valid, maka dapat dilakukan eksperimen laboratoris untuk memproduksi vaksin tersebut [5].

III. METODOLOGI PENELITIAN

Hepatitis B virus memiliki 8 *genotype*, yang teridentifikasi di dunia saat ini yaitu *genotype* A-H. Pada tingkat *subgenotype*, [2] hepatitis B virus memiliki 14 *subgenotype* yang telah teridentifikasi dari *genotype* A-D, yaitu 2 *genotype* A (A1 dan A2), 5 *genotype* B (B2, B3, B4, B5, B7, dan satu *subgenotype* yang dalam penelitian B8), 5 *subgenotype* C (C1, C2, C5, C6, dan C7), serta 2 *subgenotype* D (D1 dan D3). Sedangkan terdapat tambahan *subgenotype* yang masih dipelajari yaitu B9 [3]. Pada penelitian ini difokuskan pada *genotype* dan *subgenotype* tertentu untuk mendapatkan hasil yang lebih spesifik.

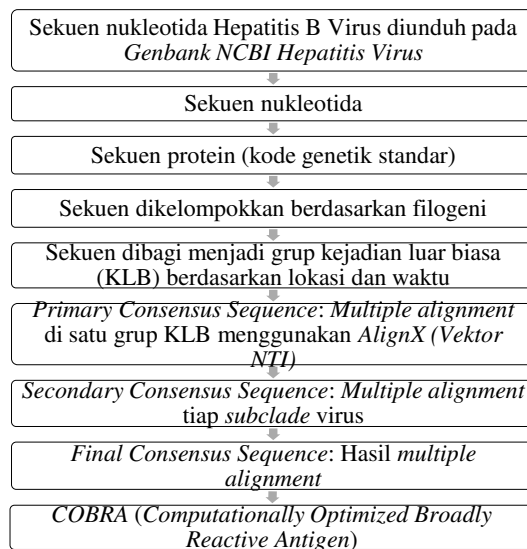
Pada penelitian [8] menjelaskan bahwa adanya korelasi antara *subtypes* HBsAg (Hepatitis B surface Antigen) dan *genotype* Hepatitis B Virus. Secara umum, *genotype* Hepatitis B Virus A, B, F, G, atau H memiliki *subtype* adw, Hepatitis B virus *genotype* C memiliki adr, dan Hepatitis B virus *genotype* D dan E memiliki *subtype* ayw. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *genotype* pertama yang predominan di Indonesia adalah B dengan jumlah kasus yang diketahui 594 (66%), kedua *genotype* C sejumlah 214 kasus (24%). Ketiga *genotype* D dengan jumlah 61 (7%), *genotype* A sebanyak 4 (0,4%). Sama halnya dengan penelitian [3] menjelaskan bahwa *genotype* B menjadi yang

terbanyak 74.6% (141 isolate), diikuti *genotype* C sebesar 25.4% (48 isolate).

Oleh karena itu, fokus penelitian ini untuk sekuens Indonesia dengan *genotype* B yang menjadi predominan dan *genotype* C yang menjadi kedua terbesar di Indonesia. Berdasarkan data [9][10][11][12] dari 28 kota di Indonesia yang menjadi sampel diperoleh pada tingkat *subgenotype* B yang terbanyak berjumlah 428 kasus (70%) adalah *subgenotype* B3, serta data statistik menunjukkan keunikan pada *genotype* C pada C6 yaitu memiliki pandemik di wilayah Indonesia timur atau papua terbanyak, sebesar 33 kasus (14%). Gambar 1 menunjukkan alur Bioinformatika dengan analisa COBRA.

Tahap pertama yaitu pengumpulan dan seleksi sekuens DNA nucleotide atau asam amino virus hepatitis B. Seluruh data sekuens DNA *nucleotide* dan asam amino virus hepatitis B dengan *genotype* dan *serotype* target diakses dan dikumpulkan dari genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) [4]. Seleksi sekuens DNA *nucleotide* dan asam amino dipilih dengan kriteria merupakan sekuens terdapat CDS gen S sesuai dengan target antigen HBsAg.

Tahap kedua, pembuatan pohon kekerabatan. Pohon kekerabatan ini didesain dengan *multiple alignment*, *phylogeny*, dan *tree viewers* menggunakan *phylogeny.fr* (<http://www.phylogeny.fr/>) [10]. Pohon kekerabatan dibuat berdasarkan dua jenis, yaitu berbasis sekuens DNA *nucleotide* dan protein. Keduanya akan dibandingkan dan dilihat kesamaan dalam kekerabatannya.



Gambar 1. Alur Bioinformatika dengan Analisis COBRA [2]

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian ini, diperoleh dua data utama dalam sekuens yang potensial sebagai kandidat vaksin hepatitis B (Tabel 1 dan 2). Pertama, dilihat dari sisi Indonesia bahwa virus hepatitis B yang memiliki penyebaran tertinggi yaitu B3 dan penyebaran tertinggi di daerah timur Indonesia yaitu C6. Kedua, dari sisi keseluruhan sekuens Indonesia yang sifatnya sekuens complete genome diperoleh data terdapat 65 sekuens *complete genome* virus hepatitis B yang diperoleh dari ncbi.nlm.nih.gov.

Berikut merupakan nomor akses dari ke 65 *complete genome* HBV Indonesia ADB03543.1, ADB03533.1, ADB03523.1, ADB03514.1, ADB03504.1, ADB03494.1, ADB03484.1, ADB03475.1, ADB03465.1, ADB03459.1, ADB03450.1, ADB03440.1, ADB03538.1, ADB03528.1, ADB03518.1, ADB03509.1, ADB03499.1, ADB03489.1, ADB03480.1, ADB03470.1, ADB03461.1, ADB03452.1, ADB03445.1, ADB03435.1, BAJ33455.1, BAJ33451.1, BAJ06642.1, BAJ06634.1, BAJ06646.1, BAJ06638.1, ACH47043.1,

ACH47038.1, AAA45482.1, BAH84742.1, BAH84734.1, BAH84726.1, BAH84718.1, BAH84710.1, BAH84702.1, BAH84694.1, BAH84686.1, BAH84678.1, BAH84670.1, BAH84662.1, BAH84654.1, BAH84646.1, BAH84738.1, BAH84730.1, BAH84722.1, BAH84714.1, BAH84706.1, BAH84698.1, BAH84690.1, BAH84682.1, BAH84674.1, BAH84666.1, BAH84658.1, BAH84650.1, ABS50174.1, ABS50180.1, ABS50141.1, ABS50167.1, ABS50153.1, ABS50147.1, ABS50160.1.

Adapun hasil pohon kekerabatan 65 *complete genome* virus hepatitis B Indonesia berbasis protein dapat dilihat pada Gambar 2.

Berdasarkan hasil analisis radial phylogeny.fr dari 65 *complete genome* HBV Indonesia ditemukan 3 genotype utama yaitu genotype B, C dan D. Jumlah Genotype D lebih sedikit dibandingkan gnotype C dan genotype D. Langkah selanjutnya adalah menentukan daerah *conserved* residu yang merupakan langkah selanjutnya untuk memprediksi epitope pada virus HBV Indonesia.

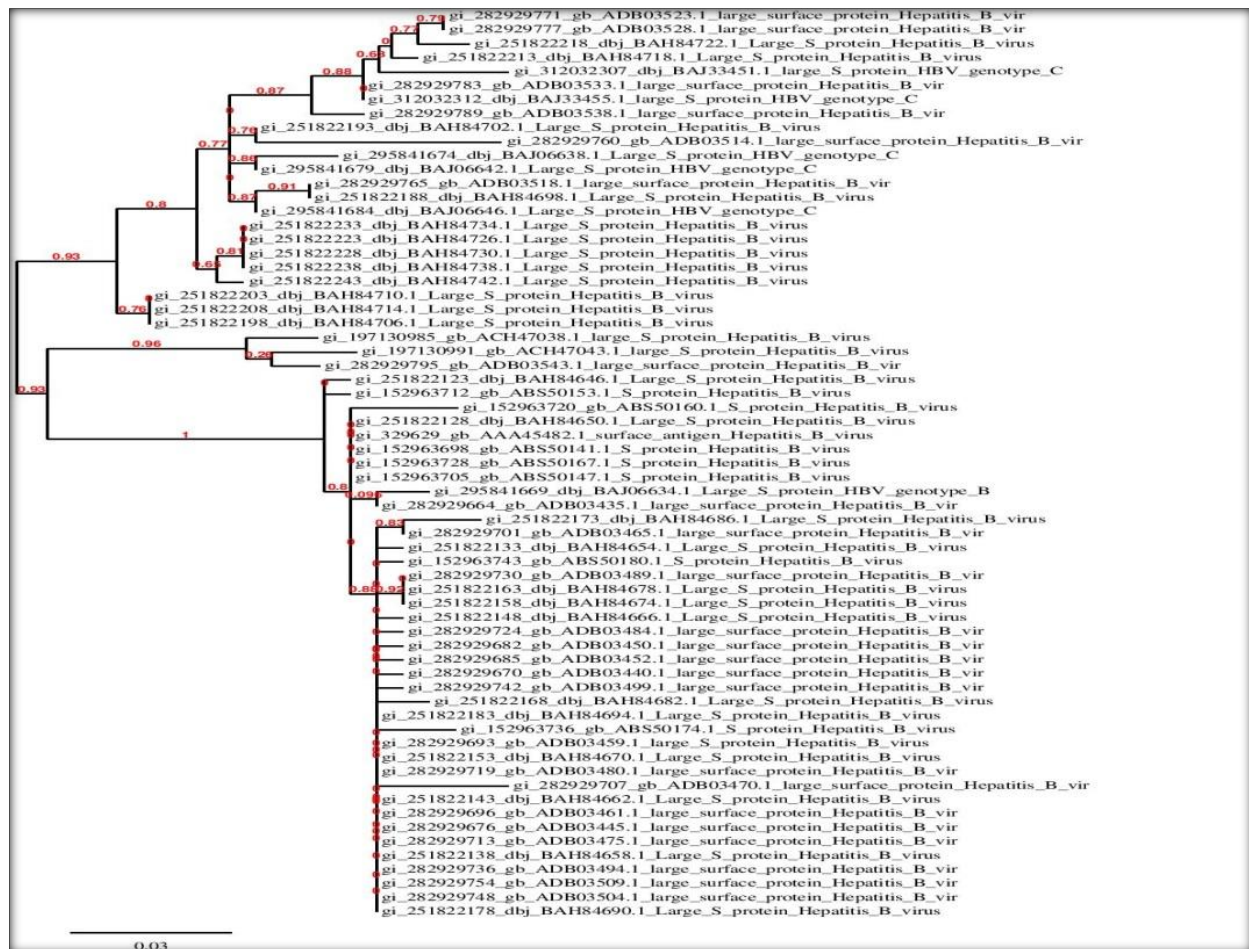
Tabel 1. Data sekuen DNA nucleotide dan protein subgenotype B3 subtype Adr

No.	Uniprot	GenBank DNA	GenBank Protein	Isolate	Waktu	Lokasi
1	F4Y822	GU071379	ADQ42872	EIB181	Nov-07	Indonesia
2	F4Y821	GU071378	ADQ42871.1	EIBI68	Sep-07	Indonesia
3	F4Y818	GU071375	ADQ42868	EIB87	Juni 2006	Indonesia
4	F4Y816	GU071373	ADQ42866	EIB84	Juni 2006	Indonesia
5	F4Y831	GU071388	ADQ42881.1	EIH163	Sep-07	Indonesia
6	F4Y7T2	GU071283	ADQ42782.1	ALO178	Agustus 2005	Alor, Indonesia
7	F4Y7T6	GU071287	ADQ42786.1	ALO12	Agustus 2005	Alor, Indonesia
8	F4Y7T4	GU071285	ADQ42784.1	ALO09	Agustus 2005	Alor, Indonesia
9	F4Y7Z2	GU071347	ADQ42842.1	LIOT17	Agustus 2005	Flores, Indonesia
10	F4Y8M6	GU071626	ADQ43076.1	28004	1998	Lombok, Indonesia
11	F4Y8M7	GU071627	ADQ43077.1	28006	1998	Lombok, Indonesia
12	F4Y8M8	GU071628	ADQ43078.1	28041	1998	Lombok, Indonesia
13	F4Y8M3	GU071623	ADQ43073.1	2233	1998	Lombok, Indonesia
14	F4Y8L6	GU071615	ADQ43066.1	2038	1998	Lombok, Indonesia
15	F4Y8L7	GU071616	ADQ43067.1	2040	1998	Lombok, Indonesia
16	F4Y8L8	GU071617	ADQ43068.1	2041	1998	Lombok, Indonesia
17	F4Y8L5	GU071613	ADQ43065.1	28048	1998	Lombok, Indonesia
18	F4Y8D3	GU071516	ADQ42983.1	MR6	2001	Sulawesi, Indonesia

No.	Uniprot	GenBank DNA	GenBank Protein	Isolate	Waktu	Lokasi
19	F4Y8D4	GU071517	ADQ42984.1	MR35	2001	Sulawesi, Indonesia
20	F4Y8D7	GU071520	ADQ42987.1	MR123	2001	Sulawesi, Indonesia
21	F4Y8D9	GU071522	ADQ42989.1	MR145	2001	Sulawesi, Indonesia
22	F4Y8D2	GU071515	ADQ42982.1	MR183	2001	Sulawesi, Indonesia
23	F4Y869	GU071433	ADQ42919.1	Kjg008	2001	Sulawesi, Indonesia
24	F4Y895	GU071459	ADQ42945.1	Mks153	2001	Sulawesi, Indonesia
25	F4Y8E6	GU071529	ADQ42996.1	Mtw111	2005	Mentawai, Indonesia
26	F4Y896	GU071460	ADQ42946.1	EIHBPL05	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
27	F4Y898	GU071462	ADQ42948.1	EIHBPL06	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
28	F4Y899	GU071463	ADQ42949.1	EIHBPL07	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
29	F4Y8A0	GU071467	ADQ42950.1	EIHBPL12	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
30	F4Y8A2	GU071472	ADQ42952.1	EIHBPL18	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
31	F4Y8A3	GU071473	ADQ42953.1	EIHBPL20	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
32	F4Y8A5	GU071476	ADQ42955.1	EIHBPL25	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
33	F4Y8A6	GU071478	ADQ42956.1	EIHBPL29	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
34	F4Y8A7	GU071479	ADQ42957.1	EIHBPL30	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
35	F4Y8A8	GU071480	ADQ42958.1	EIHBPL31	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
36	F4Y8A9	GU071481	ADQ42959.1	EIHBPL35	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
37	F4Y8B1	GU071484	ADQ42961.1	EIHBPL43	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
38	F4Y8B2	GU071486	ADQ42962.1	EIHBPL52	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
39	F4Y8B3	GU071487	ADQ42963.1	EIHBPL59	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
40	F4Y8A8	GU071480	ADQ42958.1	EIHBPL31	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
41	F4Y8A9	GU071481	ADQ42959.1	EIHBPL35	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
42	F4Y8B0	GU071483	ADQ42960.1	EIHBPL41	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
43	F4Y8B1	GU071484	ADQ42961.1	EIHBPL43	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
44	F4Y8B2	GU071486	ADQ42962.1	EIHBPL52	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
45	F4Y8B3	GU071487	ADQ42963.1	EIHBPL59	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
46	F4Y8B4	GU071489	ADQ42964.1	EIHBPL70	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
47	F4Y8B5	GU071492	ADQ42965.1	EIHBPL77	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
48	F4Y8B6	GU071494	ADQ42966.1	EIHBPL85	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
49	F4Y8B7	GU071495	ADQ42967.1	EIHBPL86	Maret 2008	Sumatra, Indonesia
50	F4Y8B8	GU071496	ADQ42968.1	EIHBPL88	Maret 2008	Sumatra, Indonesia

Tabel 2. Data *sequence* DNA nucleotide dan protein *genotype* C subtype Adw

No.	Genotype	GenBank Protein	GenBank DNA	Waktu	Isolate	Lokasi
1	C6	ADB03523.1	GQ358155.1	Nov-07	J022	Indonesia
2	C	BAJ51607.1	AB554015.1	28-Dec-10	TRF08111	Indonesia:Papua
3	C	BAJ51603.1	AB554014.1	28-Dec-10	TRF08029	Indonesia:Papua
4	C	BAH84722.1	AP011103.1	8-Jul-09		Indonesia:Jayapura
5	C	BAJ51635.1	AB554022.1	28-Dec-10	GRS08325	Indonesia:Papua
6	C	BAJ51631.1	AB554021.1	28-Dec-10	GRS08298	Indonesia:Papua
7	C	BAH84718.1	AP011102.1	8-Jul-09	human serum	Indonesia:Biak
8	C6	ADB03533.1	GQ358157.1	Nov-07	M007	Indonesia
9	C	BAJ51619.1	AB554018.1	28-Dec-10	NMB09075	Indonesia:Papua
10	C	BAJ33451.1	AB560661.1	15-Sep-06	58PU	Indonesia:Papua
11	C	BAL03304.1	AB644281.1	17-Feb-12	NAB9	Indonesia:Papua
12	C	BAJ06646.1	AB540585.1	7-May-10	human serum	East Nusa Tenggara
13	C6	ADB03528.1	GQ358156.1	Nov-07	STN013	Indonesia
14	C	BAH84702.1	AP011098.1	8-Jul-09	human serum	Waikabubak
15	C	BAJ51647.1	AB554025.1	28-Dec-10	MRK89073	Indonesia:Papua
16	C	BAJ33455.1	AB560662.1	15-Sep-06	60PU	Indonesia:Papua
17	C6	ADQ43050.1	GU071596.1	Sep-07	STN013	Indonesia:Papua
18	C6	ADQ43057.1	GU071603.1	Sep-07	J121	Indonesia:Papua
19	C6	ADQ43058.1	GU071604.1	Oct-07	J141	Indonesia:Papua
20	C6	ADQ43061.1	GU071607.1	Sep-07	M007	Indonesia:Papua
21	C	ACH71390.1	EU926212.1	22-May-07	22.175.07	Indonesia
22	C	ACH71371.1	EU926202.1	16-Feb-07	22.015.07	Indonesia
23	C	ACH71378.1	EU926206.1	11-Mar-07	22.080.07	Indonesia
24	C	ACH71376.1	EU926205.1	10-Mar-07	22.076.07	Indonesia
25	C	ACH71369.1	EU926201.1	14-Feb-07	22.004.07	Indonesia
26	C	ACH71380.1	EU926207.1	26-Apr-07	22.142.07	Indonesia
27	C	BAJ51723.1	AB554063.1	28-Dec-10	EGR09139	Indonesia:Papua
28	C6	ADQ43060.1	GU071606.1	Sep-07	J022	Indonesia: Papua
29	C6	ADQ43055.1	GU071601.1	Sep-07	J043	Indonesia: Papua
30	C	BAJ51709.1	AB554056.1	28-Dec-10	GRS08458	Indonesia: Papua



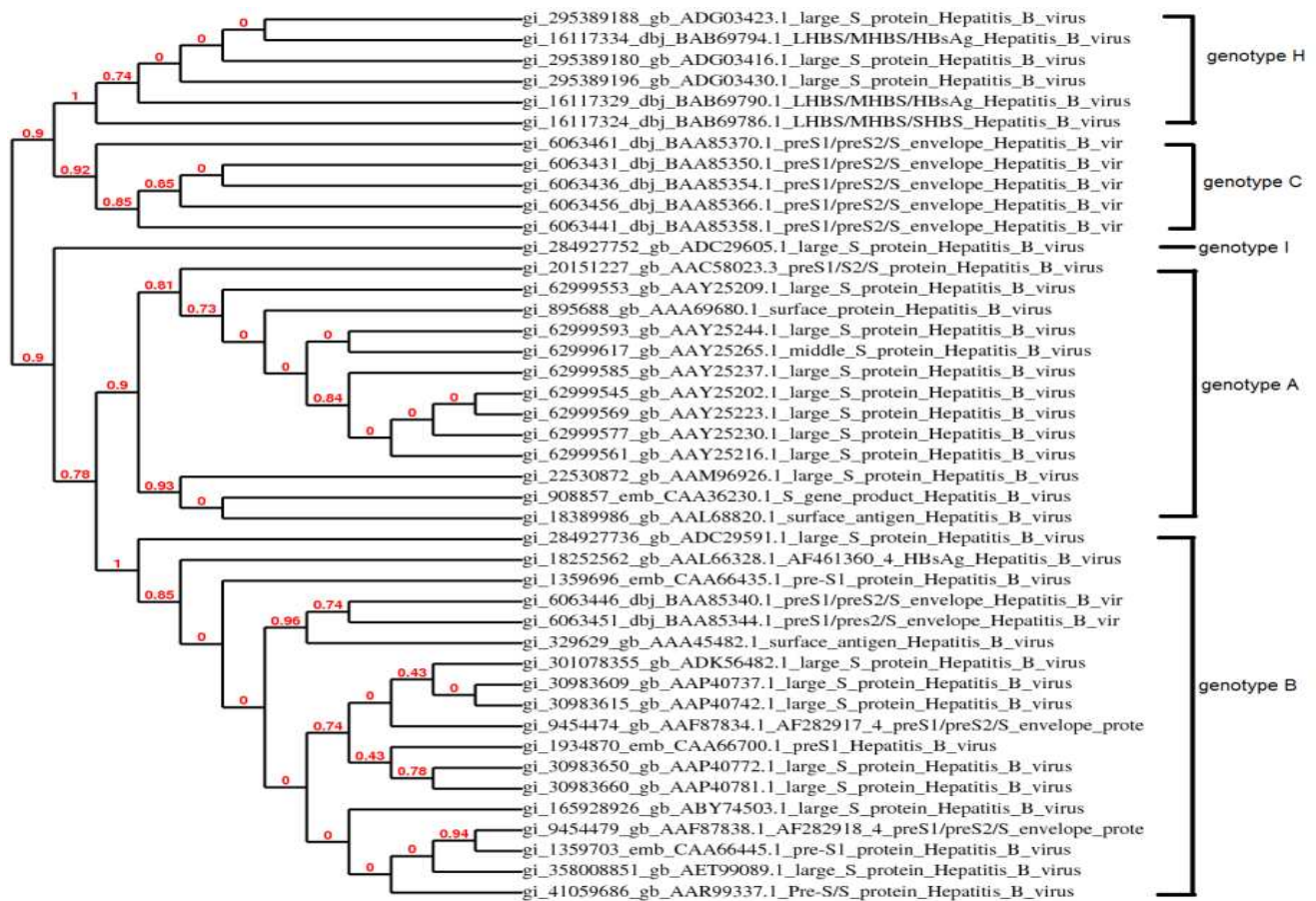
Gambar 2. Pohon kekerabatan 65 *complete genome* virus hepatitis B Indonesia berbasis protein

Dari 64 sekuens DNA nucleotide yang terdaftar sebagai virus hepatitis B subtype adw pada genbank, diperoleh 43 sekuens yang sesuai kriteria. 43 sekuens yang terpilih mempunyai nomor accession genbank sebagai berikut:

JN406371.1, M57663.2, AY220703.1,
 AY220697.1, AF461360.1, AY220704.1,
 AY220698.1, AY128092.1, AB033554.1,
 AB033555.1, HM153811.1, AY518556.1,
 U87742.3, HM117850.2, HM117851.2,
 GU357842.1, GU357844.1, AY934771.1,

AY934769.1, AY934767.1, AY934765.1,
 AY934774.1, AY934770.1, AY934768.1,
 AY934766.1, AF282918.1, AF282917.1,
 AF462041.1, M54923.1, EU350409.1,
 X98077.1, AB059661.1, AB059659.1,
 AB059660.1, AB033553.1, AB033551.1,
 AB033552.1, AB033556.1, AB033557.1,
 X97851.1, X97850.1, dan X51970.1.

Adapun hasil pembuatan pohon kekerabatan virus hepatitis B *subtype* adw, dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Pohon kekerabatan virus hepatitis B *subtype* adw di dunia berbasis protein

Berdasarkan hasil *multiple sequence alignment* yang disesuaikan dengan parameter dari *phylogeny.fr* menunjukkan bahwa dari 43 sekuens DNA posisi yang terseleksi 846 posisi, dengan nilai 70% asli dari 1206 posisi. Sedangkan dari 43 sekuens protein terpilih posisi 281 dengan nilai 70% asli dari 401 posisi. Adapun sekuens DNA dan protein sama dalam hal nilai parameter dengan *conserved position* sebanyak 22 sekuens, dan terdapat dua sekuens yang menyamping.

Data yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat 43 sekuens dengan *subtype* yang sama yaitu Adw, namun *genotype* dan distribusi penyebaran virus hepatitis B yang berbeda. *Genotype* A berasal dari Somalia (Afrika), dan Filipina (Asia), *genotype* B berasal dari Indonesia dan China, sesuai dengan penelitian [9] dan [13] bahwa *genotype* B terdapat di Indonesia dan China. *Genotype* C tidak terdapat informasi dari sekuens namun [11][12][13][1], menjelaskan bahwa *genotype* C terdapat di sekitar Asia Selatan dan Asia Timur, *genotype* H diperoleh informasi berasal dari Amerika dan

Meksiko [14], dan *genotype* I berasal dari China [15].

Berdasarkan hasil analisis data ini, dapat menjadi informasi terbaru yaitu *genotype* I termasuk dalam *subtype* adw, bersesuaian dengan informasi dari [16][8][14] bahwa *subtype* adw meliputi A, B, F, G, H, dan I.

V. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini diperoleh data sekuens yang dapat menjadi kandidat untuk desain vaksin hepatitis B yaitu virus hepatitis B *genotype* B dengan *subgenotype* B3, *genotype* C dengan *subgenotype* C6 untuk lingkup Indonesia, sedangkan untuk lingkup dunia diperoleh potensi dari *serotype* Adw.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Al Azhar Indonesia atas Grant LP2M TA 2011-2012.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Massoumi, H., *et al.*, (2011). Management of chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 23(8):642-50.
- [2] Mulyanto *et al.*, (2009), A nationwide molecular epidemiological study on hepatitis B virus in Indonesia: identification of two novel subgenotypes, B8 and C7. *Arch Virol*. 154(7):1047-59.
- [3] Thedja, M.D., *et al.*, (2011). Ethnogeographical structure of hepatitis B virus genotype distribution in Indonesia and discovery of a new subgenotype, B9. *Arch Virol*. 156(5):855-68.
- [4] Mulyanto *et al.*, (2011). Analysis of the full-length genomes of novel hepatitis B virus subgenotypes C11 and C12 in Papua, Indonesia. *J Med Virol*. 83(1):54-64.
- [5] Sollner, J., *et al.* (2010). Concept and application of a computational vaccinology workflow. *Immunome Research*. 6 (Suppl 2) 57.
- [6] Nilges, M. & Linde, J.P., (2011). Bioinformatika: a definition. Unite de Bio-Informatique Structurale, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, France.
- [7] Rappuoli, R. (2000). Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*. 3:445-450.
- [8] Kurbanov *et al.*, (2008). When should "I" consider a new hepatitis B virus genotype? *J Virol*. 82(16):8241-2.
- [9] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [10] <http://www.phylogeny.fr/>
- [11] Huy, T.T., *et al.*, (2004). Genotype C of hepatitis B virus can be classified into at least two subgroups. *J Gen Virol*. 85(Pt 2):283-92.
- [12] Lusida *et al.*, (2008). Novel subgenotypes of hepatitis B virus genotypes C and D in Papua, Indonesia. *J Clin Microbiol*. 46(7):2160-6.
- [13] Juniastuti, *et al.*, (2011). Another novel subgenotype of hepatitis B virus genotype C from papuans of Highland origin. *J Med Virol*. 83(2):225-34.
- [14] Panduro, A., *et al.*, (2013). Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America. *Antivir Ther*. 18(3 Pt B):475-84.
- [15] Yu, H., *et al.*, (2010). Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional hepatitis B virus genotype "I". *PLoS One*. 5(2):e9297.
- [16] Kramvis, A., *et al.*, (2008). Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol*. 80(1):27-46.